후신경아세포종 5례의 치료성적

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실
윤주헌 · 김성식 · 최영준 · 김경수 · 김영호

Treatment Outcomes of Olfactory Neuroblastoma : A Report of 5 Cases

Joo-Heon Yoon, MD, Sung-Shik Kim, MD, Young-Jun Choi, MD, Kyung-Su Kim, MD and Young-Ho Kim, MD

Department of Otorhinolaryngology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Several strategies have been reported for the treatment of olfactory neuroblastoma such as radiation therapy, chemotherapy, craniofacial resection, or their combination. However, a consensus regarding the optimal management has not been obtained. In this study, we examined the outcomes of different treatment modalities in five patients with olfactory neuroblastoma. **Material and Method** : Five patients diagnosed as olfactory neuroblastoma during the past 10 years were retrospectively analyzed. **Results** : Five patients were categorized by the modified Kadish's staging system. Three patients underwent surgery. Radiotherapy was given concurrently with chemotherapy for two patients. Distant metastases were observed in two cases, one in the heart and the other in the cervical lymph node. After a median follow-up of 34 (12-87) months, two patients who underwent craniofacial resection only and another two patients who received combined radio-therapy and chemotherapy are still alive. One patient who underwent Denker's operation with postoperative radiotherapy had died of heart failure as a result of cardiac metastasis. **Conclusion** : We suggest a complete surgical resection as a primary treatment modality, however, a multi-drug chemotherapy with radiotherapy could be the choice of treatment in cases of children or one with distant metastasis. **(Korean J Otolaryngol 1998;41(12): 1562-1566)**

KEY WORDS : Olfactory neuroblastoma · Treatment outcome.

서 론

후신경아세포종은 신경 외배엽에서 기원하는 드문 종양으로 전체 비강내 종양의 약 3%를 차지하는데 주로 사상판에서 발생하여 부비동, 안와 및 두개내로 침범하며 경부임파절, 뇌, 뼈, 폐 및 간으로 전이한다.[1] 1924년 Berger 등에 의해 첫 보고된 후[2] 지금까지 약 400례 정도가 보고되어 있으나 비교적 드물기 때문에 한 병원에서 얻은 결과로는 각 치료방법에 따른 치료성적 즉 약물치료, 방사선 치료 및 수술적 치료에 대한 결과를 비교하기가 어려워, 아직 어떤 치료가 가장 좋은 지에 대한 결론이 나 있지 않은 상태이다.[3-6]

저자들은 지난 10년간 본원에서 후신경아세포종으로 진단받고 치료받은 5명을 대상으로 치료결과를 후향적으로 분석함으로써 후신경아세포종에 대한 치료결과를 알아보고자 하였다.

논문접수일 : 1998년 5월 9일 / 심사완료일 : 1998년 10월 26일
교신저자 : 윤주헌, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 이비이후과학교실
전화 : (02) 361-8470, 8484 · 전송 : (02) 393-0580
E-mail : jhyoon@yumc.yonsei.ac.kr

증 례

1987년부터 1997년까지 10년간 본원에서 조직학적 및 조직화학적 염색으로 후신경아세포종으로 진단되어 치료받은 5명의 환자를 대상으로 하였다. 남자가 3명, 여자가 2명이었으며 나이는 11세부터 60세까지 분포되었고 중간값은 33세였다. 종양의 침윤 정도는 주로 진찰소견, 전산화단층 촬영 혹은 자기공명촬영에 의해서 평가하였다. 종양의 병기는 수정된 Kadish 분류법[7]을 사용하였으며, 병기 A는 종양이 비강내에 국한된 경우이고, 병기 B는 부비동의 침범이 있는 경우이며, 병기 C는 안와, 두개저 혹은 두개내 침범이 있는 경우이고 병기 D는 경부 임파절 침범 또는 원격 전이가 있는 경우를 말한다. 5례중 4례는 병기 C였고, 1례는 병기 D로 대부분 진행된 경우였다(Table 1).

Table 1. Treatment modalities and their outcomes in 5 cases of olfactory neuroblastoma

Case	Age/Sex	Stage	Surgery	Radiotherapy	Chemotherapy	Metastasis	Duration of Follow-up(month)	Follow-up state
1	11/F	C		5430 cGy	yes		60	NED*
2	60/M	C	CFR†				93	NED
3	37/F	C	Denker's op	5800 cGy			8	Dead
4	34/M	D		5400 cGy	yes	Heart	40	NED
5	33/M	C	CFR			Lymph node	12	NED

†CFR, Craniofacial resection *NED, No evidence of disease

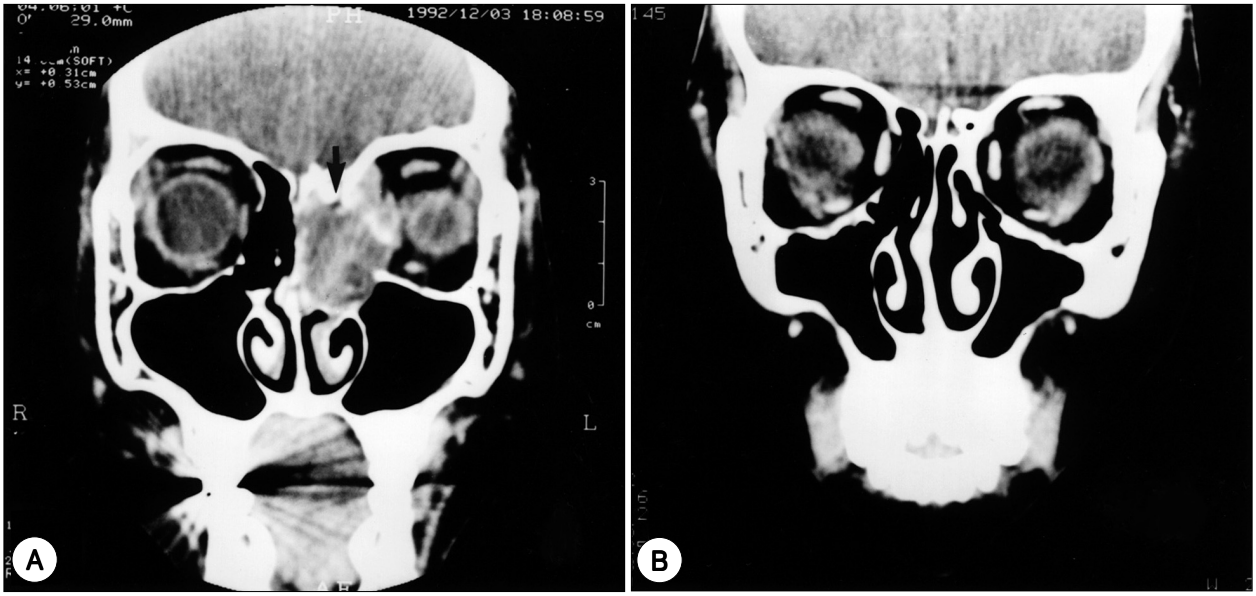

Fig. 1. Pre- & post-treatment CT findings of case 1 treated with combined chemotherapy and radiotherapy. (A) Pre-treatment CT scan reveals faintly enhanced soft tissue density (arrow) extending into the left orbit. (B) Post-treatment CT scan shows completely disappeared tumor mass in the left nasal cavity and orbit (60 months after treatment).

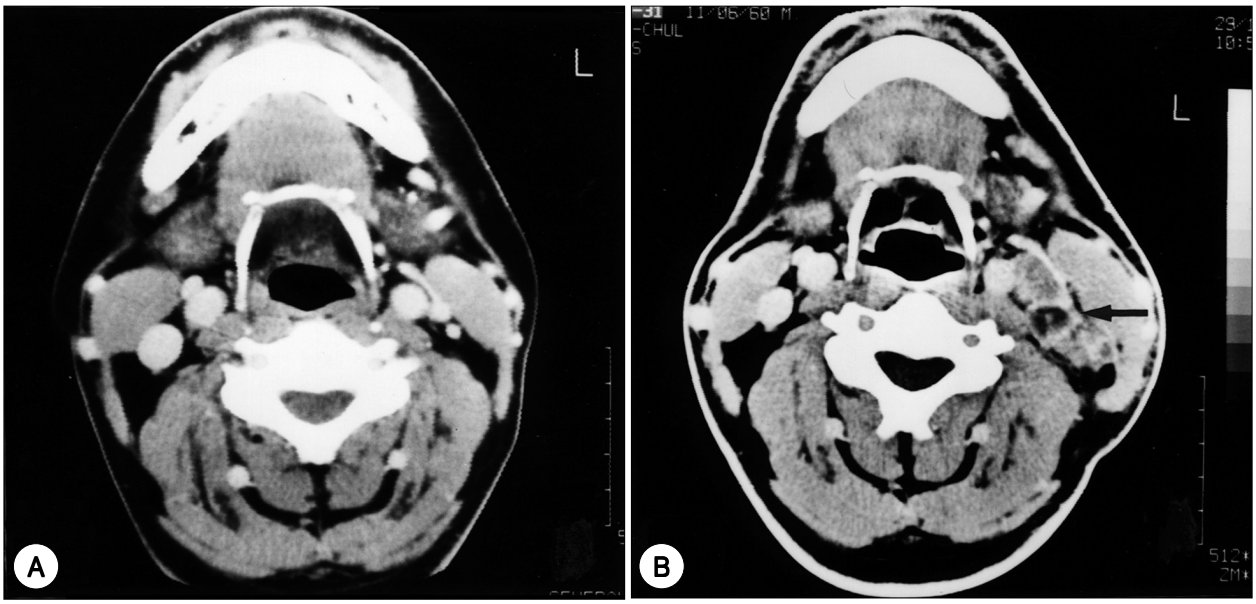

Fig. 2. (A) Pre-treatment CT findings of case 4 with neck metastasis controlled with combined chemotherapy and radiotherapy. Cervical lymph node enlargement with central necrosis (arrow) is noted on level Ⅱ of left neck. (B) Post-treatment neck CT scan demonstrates completely disappeared enlarged cervical lymph node (36 months after treatment).

저자들은 후신경아세포종으로 진단된 경우 수술적 치료를 치료 원칙으로 하였으나 환자 또는 보호자가 수술적 치료를 거부한 경우에는 약물치료와 방사선 치료를 시행하였다.

증 례 1 :

11세 여자 환자가 약 2주전부터의 안구 돌출을 주소로 내원하였다. 이학적 검사상 좌측 중비도에 종괴가 관찰되어 조직검사결과, 후신경아세포종으로 판명되었다. 시행한 부비동 컴퓨터 단층촬영상 병기 C에 해당되어 수술을 권유하였으나 보호자가 수술을 거부하였으며, 1992년 12월 19일부터 1994년 11월 23일까지 Vincristine(1.5 mg/m^2/dose), Adriamycin(40 mg/m^2/dose), Cytoxan(400 mg/m^2/dose), Ectoposide(100 mg/m^2/dose)로 6주기 약물치료하였고, 1993년 1월 5일부터 1993년 2월 16일까지 양측 전두동과 사골동에 5430cGy의 방사선 치료하였다. 약물치료와 방사선 치료후 완치판정을 받고 현재 60개월동안 무병상태를 유지하고 있다(Fig. 1).

증 례 2 :

60세 남자 환자가 수개월간의 비폐색과 비통을 주소로 내원하였다. 이학적 검사상 좌측 비강내에 큰 종괴가 발견되어 조직검사 결과, 후신경아세포종으로 판명되었다. 시행한 부비동 컴퓨터 단층촬영상 병기 C에 해당되었으며 1990년 7월 11일 두개안면절제술을 시행하였다. 수술적 치료후 완치판정을 받고 현재 93개월동안 무병상태를 유지하고 있다.

증 례 3 :

37세 여자환자가 수주 전부터의 좌측 흉통과 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 과거력상 1992년 3월 타 병원에서 우측 비강내 종괴에 대한 조직검사시행하여 후신경아세포종으로 진단받고 술전 4000 cGy 방사선 치료후 1992년 7월 10일 Denker씨 수술을 시행받았다. 그후 술후 5800 cGy의 방사선 치료를 추가로 받았다. 수술 9개월후 국소재발이 되었다하며 본원으로 전원되어 흉통에 대한 검사중 심장으로의 전이가 발견되어 약물요법을 권유하였으나 자의로 치료를 중단한 후 심부전으로 사망하였다.

증 례 4 :

34세 남자 환자가 수개월전부터의 비폐색과 경부 임파절 비대를 주소로 내원하였다. 이학적 검사상 좌측 중비도에 종괴가 발견되었고 좌측 경부에 3×3 cm의 종괴가 촉지되었다. 좌측 중비도 종괴에 대한 조직검사상 후신경아세포종으로 진단되었다. 시행한 부비동 컴퓨터 단층촬영상 병기 D에 해당되어, 두개안면절제술과 경부곽청술을 권유하였으나 환자가 수술을 거부하였다. 이에 1994년 1월 1일부터 1994년 8월 9일까지 Cytoxan(600 mg/m^2/dose), Adriamycin (40 mg/m^2/dose), Vincristin(1.5 mg/m^2/ dose), Ectoposide(150 mg/m^2/dose ×3일), Cisplatin (100 mg/m^2/dose)로 6주기 약물치료하였고, 1994년 9월 26일부터 10월 13일까지 좌측 사골동과 안구, 양측 경부에 5400 cGy의 방사선 치료하였다. 약물치료와 방사선치료후 완치판정을 받고 현재 40개월동안 무병상태를 유지하고 있다(Fig. 2).

증 례 5 :

33세 남자환자가 수주전부터의 비폐색을 주소로 내원하였다. 이학적 검사상 우측 중비도에 종괴가 발견되었으며 조직검사결과 후신경아세포종으로 진단되었다. 시행한 부비동 컴퓨터 단층촬영상 병기 C에 해당되었으며 1997년 6월 12일 두개안면절제술을 시행하였다. 수술적 치료후 완치판정을 받고 현재 12개월동안 무병상태를 유지하고 있다(Fig. 3).

고 찰

후신경아세포종은 모든 연령에서 균등하게 발생하며 문헌마다 차이가 있지만 10대에서 40대에 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며 여자보다는 남자에서 더 많이 발생하는 것으로 보고되고 있다.[4)8)] 국내에서 보고된 3편의 보고를 종합해 보면,[9-11)] 총 5례로 남자 3례, 여자 2례였으며, 저자들의 경우도 5례중 3례가 남자, 2례가 여자로 남자에서 약간 더 발생하는 것을 알 수 있었으며, 11세부터 60세까지 다양한 분포를 보였다.

병기는 수정된 Kadish 분류법를 이용하였는데,[7)] 대부분의 후신경아세포종은 진단 당시에 진행된 병기에 속하는 경우가 많다. 본원의 예에서도 5례중 4례가 병기 C에 해당되었으며 1례는 병기 D에 해당되었다.

후신경아세포종은 드문 종양이기 때문에 현재까지도 치료원칙과 최적의 초기 치료 방법은 확립되어있지 않으나 일반적으로 통용되는 치료지침은 수술적 치료, 방사선 치료, 술전 방사선 치료 후 수술, 그리고 수술 후 방사선 치료로 요약될 수 있으나 방사선 치료가 수술을 시행한 례에서 보다 재발율이 높다는 점에서 수술적 완전절제가 치료의 기본이 되고 있다.[12)] 1976년 Kadish 등[13)]은 후신경아세포종의 병기를 A, B, C로 구분하여 병기에 따른 치료 방법을 제안하였다. 병기 A와 B는 5000 rad정도의 방사선 치료를 하고 5 6주 후에 수술적 절제를 시행하라 하였으 며, 병기 C의 경우는 6500 rad의 방사선 치료를 하고 7주후에 가능하면 수술을 하라고 하였다.

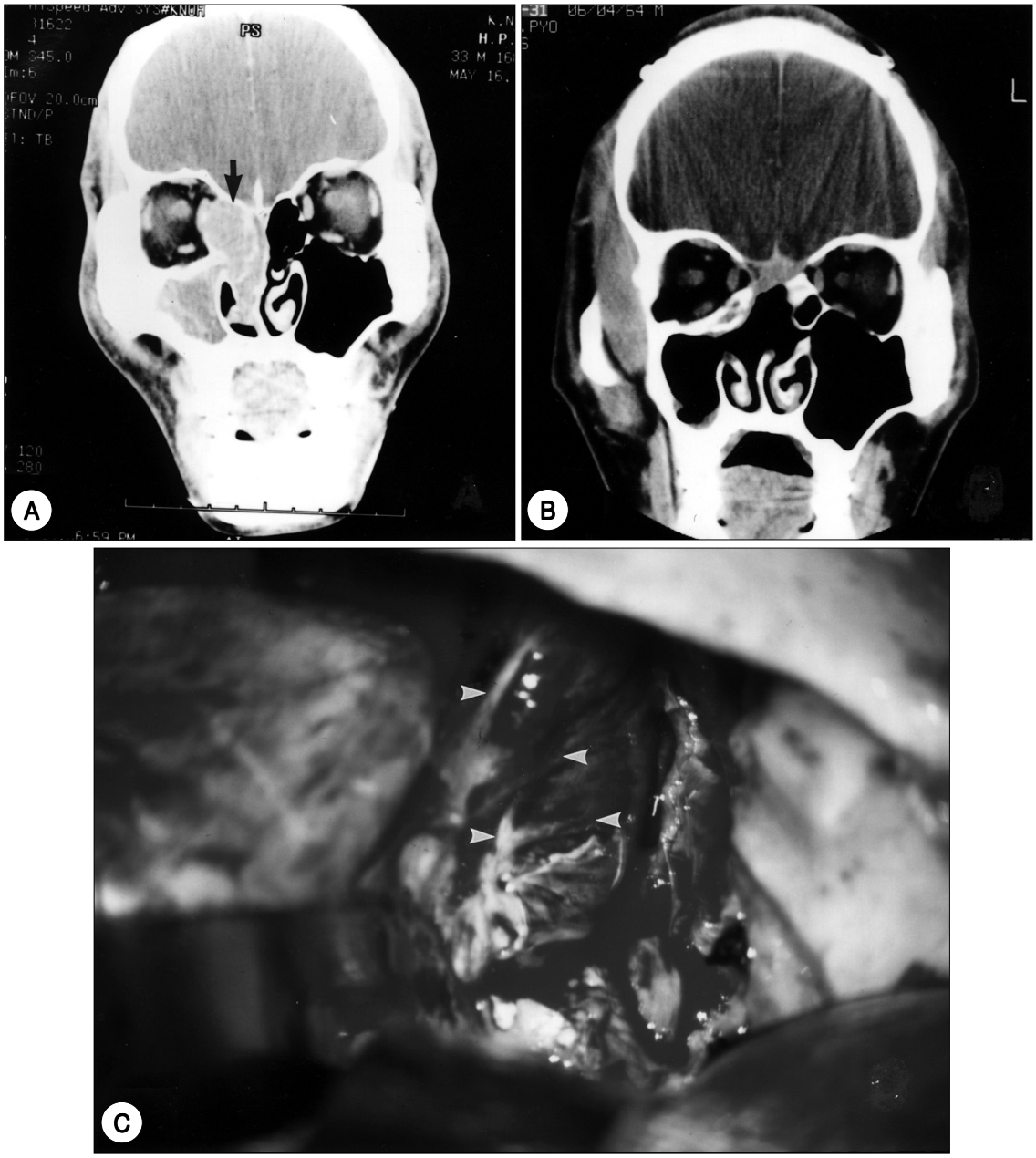

Fig. 3. (A) Preoperative CT scan of case 2 underwent craniofacial resection. Soft tissue density (arrow) in the right nasal cavity and ethmoid sinus extending into the medial aspect of right orbit is noted. (B) Postoperative CT scan of case 2 (12 months after operation). It shows completely resected tumor without evidence of recurrence 12 months after craniofacial resection. (C) A view from the craniotomy field. The main mass of olfactory neuroblastoma with olfactory nerve fibers (arrowheads) after removal of cribriform plate during the craniofacial resection.

수술이 가장 효과적이라고 보고한 문헌을 살펴보면 Jonathan 등[8]과 Foote 등[14]은 안면두개절제술후 방사선 치료가 가장 좋은 결과를 얻을 수 있다고 하였으며 특히 술후 방사선 치료가 국소재발율을 낮춘다고 하였다. Slevin 등[15]도 방사선 치료보다는 완전 절제술이 환자의 치료에 보다 효과적이라고 보고하였다. 수술만 하더라도 5년 생존율이 1981년에 52%에서 1992년에 74%로 보고되어 점차 개선되고 있는 것은 안면두개절제술의 술식에 대한 익숙함으로 완전 절제가 많아지고 있기 때문으로 생각된다. 한편, Kadish 등[13]은 병기 A, B, C 모두에서 수술만 시행한 경우에서 3년 무병율이 100%였다고 보고하였으며 저자들의 경우도 2례에서 안면두개절제술만을 시행하여 현재 93개월과 12개월의 무병상태를 유지하고 있는데 저자들은 수술후 국소재발이 될 경우에 방사선 치료를 하기위해 수술만을 시행하고

추적관찰중이다. 비록 적은 증례이지만 수술만 해도 장기간 무병상태로 유지되는 것으로 보아 종양이 완전하게 enbloc 절제만 되면 방사선 치료는 필요치 않을 수 있다고 생각된다. 한편 후신경아세포종은 진단 당시 흔히 안구를 침범한 것처럼 컴퓨터 단층 촬영상 나타나지만 실질적으로 안구를 침범하였다기보다는 mass effect에 의해 안구를 단순히 밀고 있는 것이기 때문에 안구를 제거할 필요는 없다고 생각되며 실질적으로 증례 5에서도 수술 당시 지양판이 남아 있었다.

그러나 Nguyen 등[16]은 15세의 아이들에서 약물요법과 방사선 치료를 병행하여 56개월간의 무병상태를 유지하였다고 보고함으로써 완전절제술 등의 큰 수술을 권하지 싶지 않은 아이들에서와 원격전이로 인하여 수술을 시행하기가 어려운 경우에서 약물요법의 유용성을 주장하였다. Zaleska - Czepko 등[17]은 후신경아세포종으로 진단받은 8세 남아에서 다양한 약물요법과 방사선조사를 시행하여 56개월동안 무병상태를 유지하여 병기 C 환자에서 약물요법과 방사선요법이 좋다고 주장하였다. 하지만 아직 증례의 충분한 확보가 어려워 약물요법과 방사선 요법을 병행한 례에서의 5년 생존율은 아직 보고된 바 없다. 저자들의 경우 11세 여아에서 수술에 대한 보호자의 거부로 인하여, 약물치료와 방사선 치료를 시행하여 60개월동안 무병상태로 지내는 것을 관찰하였으며 안구침범과 경부임파절에도 전이가 있었던 34세 남자환자에서도 약물치료와 방사선 치료로 치료후 40개월동안 무병상태로 유지되는 것을 관찰하였다. 따라서 일반적으로 완전절제술이 일차적인 치료법으로 알려져 있지만, 사춘기를 지나야 하는 아이들인 경우, 원격전이가 있는 경우, 혹은 환자나 보호자가 수술을 거부하는 경우에는 약물치료와 방사선 치료로도 좋은 결과를 얻을 수가 있었기 때문에 약물치료와 방사선치료가 일차적인 치료로도 사용될 수 있다는 것을 의미한다고 하겠으나 추후 많은 증례가 보완되어야 할 것으로 생각된다.

후신경아세포종의 전이율은 문헌마다 약간의 차이는 있지만 약 20 42%로 보고되고 있으며, 전이 호발부위는 경부임파절, 폐, 뼈의 순서이다.[12] 경부 임파절 전이는 약 10% 정도에서 발생하며 진단당시 혈행성 전이는 드물지만 뼈, 골수, 폐, 피부의 순서로 원격 전이가 일어난다.[18] 저자들의 예에서도 2례에서 각각 경부임파절과 심장으로의 전이가 심낭천자에 의해서 확인되었다. 진단시 경부임파절 병변은 생존률에 큰 영향을 끼치지 않는다는 보고도 있고,[19] Kadish 등은 술전 방사선 치료와 경부 곽청술을 시행하여야 한다고 주장하였으나[13] 경부임파절 병변에 대한 치료 원칙은 아직 확립되어있지않고 저자들의 예에서는 약물 치료 및 방사선 치료후 40개월 동안 무병상태를 유지하고 있다. 드물게 심장으로의 전이가 보고된 경우가 있으며[18] 저자들의 1례에서도 약물요법 시행중 심장으로 전이가 생겨 심부전으로 사망하였다.

결론적으로 본 저자들의 결과만으로 어떤 결론을 내리기는 어렵다고 생각되나, 후신경아세포종의 치료는 이미 많은 증례로 결론을 유도한 다른 보고에서와 같이 안면두개절제술이 일차적인 치료방법이 되겠고 방사선 치료는 추후 국소재발이 되었을 경우에 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 하지만 저자들의 수술결과를 근거로 할 때 환자가 어린아이일 경우, 원격전이가 있는 경우 혹은 환자나 보호자가 수술을 거부하는 경우에는 약물요법과 방사선 치료가 일차적인 치료법으로 시행될 수도 있을 것으로 사료된다.

중심단어 : 후신경아세포종 · 치료성적.

REFERENCES

1) Djalilian M, Zujko RD, Weiland DA, Devine KD. *Olfactory neuroblastoma. Surg Clin North Am 1977; 57:751-62*.
2) Berger L, Lluc R. *L'esthesioneuroepitheiliome olfactif. Bull Assoc Fr Etude Cancer 1924;13:410-21*.
3) Skolnik EM, Massari FS, Tenta LT. *Olfactory neuroepithelioma: Areview of the world literature and presentation of two cases. Arch Otolaryngol 1966;84:84-93*.
4) Baily B, Barton S. *Olfactory neuroblastoma. Arch Otolaryngol 1975;101:1-5*.
5) Elkon D, Hightoower SI, Lim ML, Cantrell RW. *Esthesioneuroblastoma. Cancer 1979;44:1087-94*.
6) Shah JP, Feghali J. *Esthesioneuroblastoma. Am J Surg 1981;142:456-8*.
7) Morita A, Ebersolod MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quaqst LM. *Esthesioneuroblastoma: Prognosis and management. Neurosu-rgery 1993;32:706-15*.
8) Jonathan I, Rosbni D, Jeremy F. *Outcome and analysis of the surgical management of esthesioneuroblastoma. J Otolaryngol 1997; 26:1-7*.
9) Park JS, Whang CS, Jung KY, Choi JO. *Three cases of esthesioneuroblastoma. Korean J Otolaryngol 1995;38:2070-5*.
10) Lee JW, Lee JS, Yeo SW, Lee YR. *A case of olfactory neuroblastoma. Korean J Otolaryngol 1988;31:1027-30*.
11) Tae K, Kim JH, Kim HO, Lee HS, Ahn KS. *A case of esthesioneuroblastoma. Korean J Otolaryngol 1988;31:857-61*.
12) Antti PJ, Kalevi JA, Hannu PL. *Treatment of olfactory neuroblastoma. Am J Clin Oncol 1996;19:375-8*.
13) Kadish S, Goodman M, Wang CC. *Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17cases. Cancer 1976;37:1571-6*.
14) Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Lewis JE. *Esthesioneuroblastoma: The role of adjuvant radiation therapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 199;27:835-42*.
15) Slevin NJ, Irwin CJR, Banerjee SS. *Olfactory neural tumor: The role of external beam radiotherapy. J Laryngol Otol 1996;110:1012-6*.
16) Nguyen QA, Villablanca JG, Siegel SE, Crockett DM. *Esthesioneuroblastoma in the pediatric age-group: The role of chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Ped Otorhinolaryngol 1996;37:45-52*.
17) Zaleska-Czepko E, Cwiklinska M, Balwierz W, Armata J. *Successful multidrug chemotherapy of olfactory neuroblastoma in an 8-year-old child. Ped Hematol Oncol 1996;13:191-3*.
18) Tushar C, Markus FM, Bernhard M. *Cardiac metastasis of an esthesioneuroblastoma. Heart 1997;77:82-3*.
19) Eden BV, Debo RF, Larner JM, Kelly MD, Levine PA. *Longterm outcome and patterns of failure-the University of Virginia experience. Cancer 1994;73:2556-62*.